

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Betibeglogene autotemcel

Dossierbewertung vom 17. Februar 2020

Datum des Amendments: 7. April 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf.....	6
4.2 Studie HGB-212.....	7
4.3 ITT-Populationen der in der Nutzenbewertung dargestellten Studien.....	8
5 Zusammenfassung.....	9
6 Referenzen	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207 und HGB-212; Transplant-Population zum Datenschnitt 02.12.2019.....	6
Tabelle 2:	Anzahl Studienteilnehmende der Studie HGB-212.....	8
Tabelle 3:	Allgemeine Angaben der Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212.....	8

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
ITT	Intention-to-Treat
IVS	Intervening Sequence
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
SF-36	Short-Form-36
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie

1 Hintergrund

Betibeglogene autotemcel (Zynteglo™) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben und die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat am 15. November 2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Zulassungsstudie HGB-207, die Dosisfindungsstudien HGB-204 und HGB-205 und die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Studie HGB-207 handelt es sich um eine laufende offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie mit einer 24-monatigen Laufzeit zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LentiGlobin BB305 bei Patientinnen und Patienten mit TDT, welche nicht den β^0/β^0 -Genotyp des HBB-Gens aufweisen. Zudem wurden die Daten der beiden abgeschlossenen, offenen, einarmigen, monozentrischen Phase-I/II-Dosisfindungsstudien HGB-205 und HGB-204 mit einer ebenfalls 24-monatigen Laufzeit sowie die Daten der laufenden nicht-randomisierten, einarmigen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-303 in die Bewertung einbezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. März 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der im Stellungnahme- und Dossierverfahren eingereichten Auswertungen gebeten. Hierbei soll der nachgereichte Datenschnitt vom 2. Dezember 2019 für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für die Studien HGB-207 und HGB-212 bewertet und die Ergebnisse dargestellt werden. Zudem sollen die ITT-Populationen der in der Nutzenbewertung dargestellten Studien bewertet und die Ergebnisse dargestellt werden.

2 Fragestellung

In diesem Amendment werden die vom Unterausschuss Arzneimittel beauftragten Ergebnis- und Datendarstellungen präsentiert.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Betibeglogene autotemcel wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 9. März 2020 [13],
- Herstellerdossier zu Betibeglogene autotemcel
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien HGB-207 (NCT02906202) [10,11,12], HGB-205 (NCT02151526) [4,5,9], HGB-204 (NCT01745120) [6,7,8], HGB-212 [1] und LTF-303 [1,2,3]

4 Ergebnisse

Die nachfolgenden Angaben basieren auf dem im Stellungnahmeverfahren eingereichten Datenschnitt vom 2. Dezember 2019 für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für die Studien HGB-207 und HGB-212. Zudem basieren alle Angaben der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 sowie der Studien HGB-205 und HGB-204 auf den vorliegenden Studienunterlagen, die in der Nutzenbewertung vom 17. Februar 2020 berücksichtigt wurden.

4.1 Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) basierte auf einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und mit einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl. Entsprechend den Angaben des pU erfolgte die Bestimmung des Hb-Wertes auf Basis standardisierter, objektiver und quantitativer Labormethoden im Rahmen einer hämatologischen Untersuchung des Blutes. Der Transfusionsbedarf erfolgte unter Berücksichtigung des Hb-Wertes sowie anhand weiterer objektiver Labor- und klinischer Parameter durch Einschätzung des klinischen Fachpersonals.

Die neu eingereichten Daten umfassen Ergebnisse für die Transfusionsunabhängigkeit zum Datenschnitt 02.12.2019 (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Veränderung der Transfusionsunabhängigkeit im Studienverlauf in den Studien HGB-207 und HGB-212; Transplant-Population zum Datenschnitt 02.12.2019

Studien HGB-207 und HGB-212	HGB-207 N = 15 ¹⁾	HGB-212 N = 4
Anzahl Patientinnen und Patienten (Transplant-Population)	15	4
<i>Patientinnen und Patienten mit erreichter TI, n (%)</i>		
Zu jeder Zeit	13 (86,67)	1 (25,0)
Zur letzten Studienuntersuchung	13 (86,67)	1 (25,0)
<i>Beobachtungszeit mit TI (Monate)</i>		
n (%)	13 (86,67)	1 (25,0)
Mittelwert (SD)	18,54 (4,73)	12,20 (n.a.)
Median (min; max)	19,20 (12,2; 27,0)	12,20 (12,2; 12,2)

Studien HGB-207 und HGB-212	HGB-207 N = 15 ¹⁾	HGB-212 N = 4
<i>Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor TI (Monate)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	13 (86,67) 0,98 (0,45) 0,92 (0,5; 2,2)	1 (25,0) 1,41 (n.a.) 1,41 (1,4; 1,4)
<i>Zeit zwischen Infusion mit Betibeglogene autotemcel bis Erreichen der TI (Monate)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	13 (86,67) 15,84 (0,88) 15,50 (15,0; 17,9)	1 (25,0) 15,70 (n.a.) 15,70 (15,7; 15,7)
<i>Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der TI</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	13 (86,67) 12,15 (0,55) 12,31 (11,2; 12,8)	1 (25,0) 12,66 (n.a.) 12,66 (12,7; 12,7)

¹⁾ Alle Studienteilnehmenden, die mindestens mobilisiert wurden. In der Studie HGB-207 wurde eine Patientin aufgrund von Schwangerschaft ausgeschlossen.

Abkürzungen: n.a.: nicht angegeben; SD: Standardabweichung; TI: Transfusionsunabhängigkeit.

4.2 Studie HGB-212

Die Ergebnisse der Studie HGB-212 wurden in der Nutzenbewertung vom 17. Februar 2020 nicht herangezogen. In der Studie wurden Patientinnen und Patienten (≤ 50 Jahre) mit TDT, die einen β^0/β^0 -Genotyp haben (einschließlich der non- β^0/β^0 -Mutation IVS I-110) eingeschlossen. In der Nutzenbewertung wurde diese Population als nicht konform mit dem Anwendungsgebiet (AWG) gemäß Fachinformation (FI) interpretiert, da gemäß FI Patientinnen und Patienten mit TDT vom AWG umfasst sind, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben. In der Stellungnahme des pU wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Mutation IVS I-110 um eine β^+ -Mutation bzw. non- β^0 -Mutation handelt. Die Patientinnen und Patienten der Studie HGB-212, die diese Mutation aufweisen, lägen somit im AWG von Zynteglo. In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH) wird ebenfalls argumentiert, dass Patientinnen und Patienten mit der Mutation IVS I-110 (G>A) von der Zulassung umfasst sind.

Die Studie HGB-212 ist eine offene, einarmige Studie (Phase III) mit 24-monatiger Laufzeit. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es waren noch keine Studienergebnisse verfügbar. Die Intervention (einschließlich Mobilisierung und Aphaese sowie die Konditionierung) entsprach der Intervention der Studie HGB-207 (Zynteglo $\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung). Der primäre Endpunkt war die Transfusionsreduktion, sekundäre Effektivitätspunkte waren Transfusionsunabhängigkeit, Veränderung des Hb-Werts zu Baseline und Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination. Das Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse berücksichtigt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren mit denen der Studie HGB-207 vergleichbar, es wurden jedoch anders als in Studie HGB-207 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine Mutation charakterisiert als non- β^0 (z. B. β^+ , β^E , β^C) auf mindestens einem HBB-Allel aufwiesen. Die HBB-Mutation IVS I-110 (G>A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G>A) wird als äquivalent zu einer β^0 -Mutation betrachtet.

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, waren 4 Studienteilnehmende vom AWG entsprechend FI umfasst (Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, > 12 Jahre). Alle vier Personen erhielten die Studienmedikation.

Tabelle 2: Anzahl Studienteilnehmende der Studie HGB-212

Studie	HGB-212 n (%)
Eingeschlossene Studienteilnehmende (gesamt) ¹⁾	14 (100)
Davon zutreffend auf das AWG entsprechend FI (Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, > 12 Jahre)	4 (28,6)
Nicht zutreffend auf das AWG entsprechend FI	10 (71,4)
< 12 Jahre	1 (7,1)
β^0/β^0 -Genotyp	9 (64,3)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten mit Einverständniserklärung und absolvierter Mobilisierung.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; FI: Fachinformation.

4.3 ITT-Populationen der in der Nutzenbewertung dargestellten Studien

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurden insgesamt 29 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit Zynteglo behandelt. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basiert auf der Transplant-Population, welche alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Behandlung mit Zynteglo erhalten haben. Die Transplant-Population weicht von der ITT-Population ab, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und Plerixafor. Die Differenz zwischen den beiden zugrundeliegenden Studienpopulationen umfasst 2 Personen. Abbruchgründe waren eine auftretende Schwangerschaft (Studie HGB-207) sowie eine unzureichende Mobilisierung der autologen HSZ (Studie HGB-204).

Tabelle 3: Allgemeine Angaben der Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212

Studie	HGB-207 N = 16	HGB-205 N = 4	HGB-204 N = 11	HGB-212 N = 4
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	16 (100)	4 (100)	11 (100)	4 (28,6)
Transplant-Population ²⁾ , n (%)	15 (93,8) ³⁾	4 (100)	10 (90,9) ⁴⁾	4 (28,6)

¹⁾ Alle Studienteilnehmende mit absolvierter Mobilisierung bezogen auf die Studienpopulation, die dem AWG entspricht (Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, > 12 Jahre).

²⁾ Alle Studienteilnehmende, die die Behandlung mit Zynteglo erhalten haben bezogen auf die Studienpopulation, die dem AWG entspricht (Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, > 12 Jahre).

³⁾ Eine Patientin erhielt aufgrund einer bestehenden Schwangerschaft keine Zynteglo-Infusion.

⁴⁾ Ein Patient erhielt aufgrund einer unzureichenden Stammzellmobilisierung keine Zynteglo-Infusion.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; ITT: Intention-to-Treat.

Entsprechend der statistischen Analysepläne der Studien HGB-207, HGB-204, HGB-205 und HGB-212 wurden Wirksamkeitsendpunkte ausschließlich auf Basis der Transplant-Population durchgeführt. Daten zur Wirksamkeit bezogen auf die ITT-Population liegen nicht vor.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL, SF-36 und FACT-BMT) wurde sowohl für die ITT-Population als auch für die Transplant-Population erfasst. Die Ergebnisse wurden allerdings nur für die Transplant-Population aggregiert aufbereitet, für die ITT-Population liegen nur Ergebnisse in Form individueller Patientenlistings vor.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren reichte der pU Daten für einen nicht präspezifizierten Datenschnitt ein. Die Durchführung des Datenschnitts resultierte auf einer Anfrage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der italienischen HTA-Behörde AIFA, um längerfristige Durability-Daten aufzuzeigen. Die neu eingereichten Daten umfassen Ergebnisse für die Transfusionsunabhängigkeit. Daten zu Lebensqualität und Sicherheit liegen für diesen Datenschnitt nicht vor. Transfusionsunabhängigkeit ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo-Infusion. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die entweder die Kriterien der Transfusionsunabhängigkeit erreichten, im weiteren Verlauf der Ursprungsstudie die Transfusionsunabhängigkeit nicht mehr erreichen konnten oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie abgeschlossen hatten. Zum Zeitpunkt des neu eingereichten Datenschnitts waren in der Studie HGB-207 13 von 15 Studienteilnehmenden der Transplant-Population (86,67 %) transfusionsunabhängig. In der Studie HGB-212 erfüllten 2 Personen den notwendigen Nachbeobachtungszeitraum; von diesen erreichte 1 Person die Transfusionsunabhängigkeit.

Zudem wurde im vorliegenden Amendment die Studie HGB-212 deskriptiv beschrieben und Ausführungen zu den ITT-Populationen der in der Nutzenbewertung dargestellten Studien vorgenommen.

6 Referenzen

1. **Bluebird bio.** Clinical Study Protocol HGB-212 (version 2.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent β -Thalassemia, who have a β^0/β^0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β^A -T87Q-Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. 2018.
2. **Bluebird bio.** Longterm follow-up of subjects with hemoglobinopathies treated with ex vivo gene therapy using autologous hematopoietic stem cells transduced with a lentiviral vector (LTF-303); clinical study protocol; version 3.0. 2017.
3. **Bluebird bio.** Longterm follow-up of subjects with hemoglobinopathies treated with ex vivo gene therapy using autologous hematopoietic stem cells transduced with a lentiviral vector (LTF-303); statistical analysis plan; version 1.0. 2017.
4. **Bluebird bio.** A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); clinical study report; version 1.0. 2018.
5. **Bluebird bio.** A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); statistical analysis plan; version 3.0. 2017.
6. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); clinical study protocol; version 5.0. 2015.
7. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); clinical study report; version 1.0. 2018.
8. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-204); statistical analysis plan; version 1.0. 2016.
9. **Bluebird bio.** A phase 1/2, open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy in subjects with β -thalassemia major by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -t87q-globin vector (lentiglobin bb305 drug product) (HGB-205); clinical study protocol; version 5.0. 2016.

10. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); clinical study protocol; version 3.1. 2018.
11. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); interim clinical study report; version 1.0. 2018.
12. **Bluebird bio.** A phase 3 single arm study evaluating the efficacy and safety of gene therapy in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia, who do not have a β^0/β^0 genotype, by transplantation of autologous cd34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β a-t87q-globin vector in subjects ≤ 50 years of age (HGB-207); statistical analysis plan; version 2.0. 2017.
13. **Bluebird bio.** Stellungnahme zu Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) - 2019-11-15-D-497 [unveröffentlicht]. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V 06.03.2020.